

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

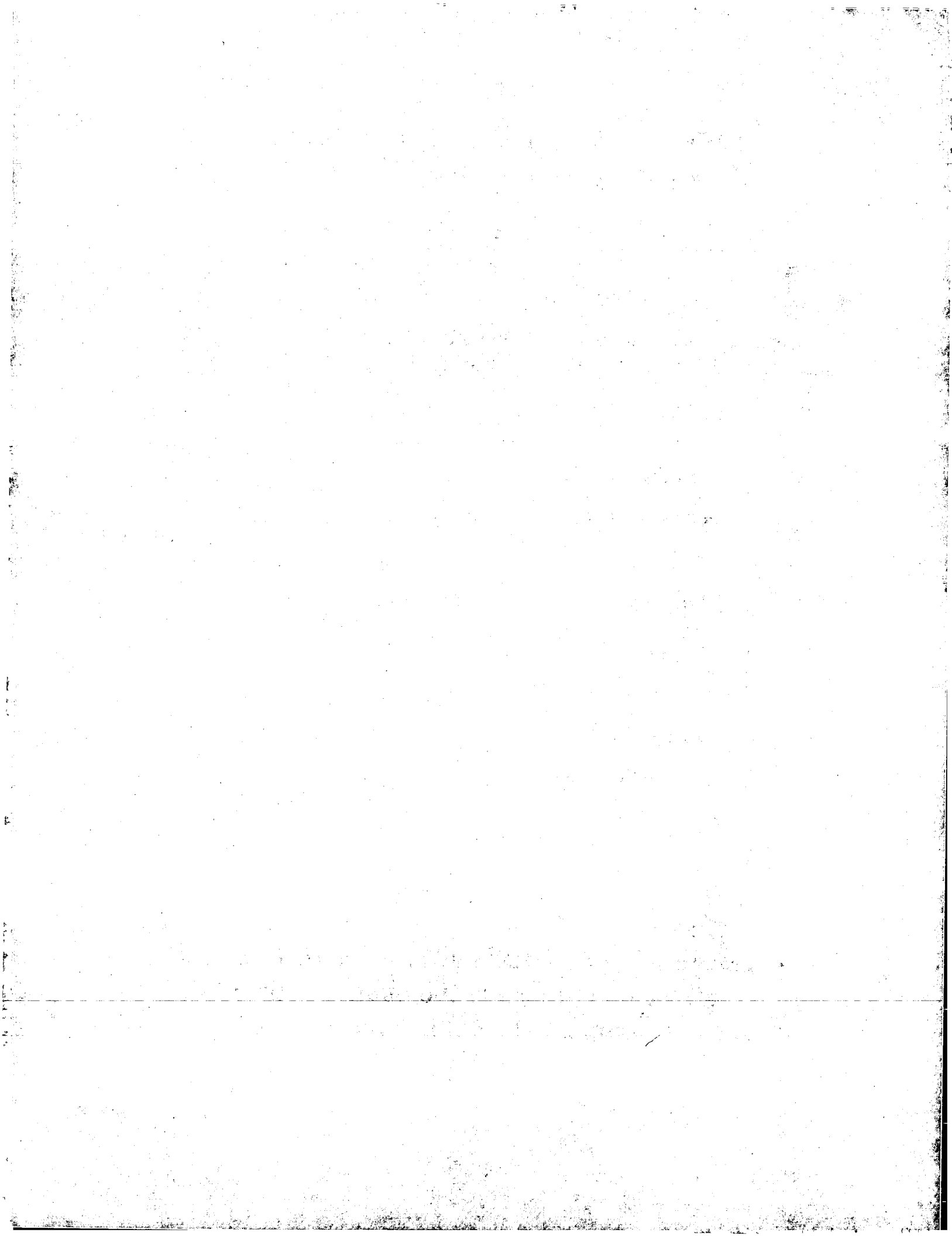
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

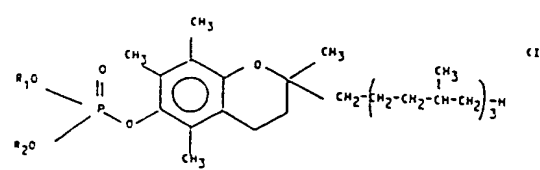
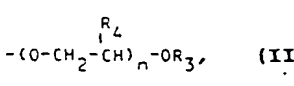
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b>  <b>A61K 31/665, 31/355, 9/127</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 91/11189</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> <b>8 août 1991 (08.08.91)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR91/00055 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 30 janvier 1991 (30.01.91)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 90/01143 31 janvier 1990 (31.01.90) FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, B.P. 79, F-92703 Colombes Cédex (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons, Apt. 242, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). MARECHAL, Christian [FR/FR]; 7, rue Charlot, F-75003 Paris (FR).		<b>(74) Mandataires:</b> PORTAL, Gérard etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).  <b>(81) Etats désignés:</b> AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF AN $\alpha$ -TOCOPHEROL PHOSPHATE OR A DERIVATIVE THEREOF FOR PREPARING COSMETIC, DERMATOLOGICAL OR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND COMPOSITIONS THEREBY OBTAINED  <b>(54) Titre:</b> UTILISATION D'UN PHOSPHATE D' $\alpha$ -TOCOPHEROL, OU DE L'UN DE SES DERIVES, POUR LA PREPARATION DE COMPOSITIONS COSMETIQUES, DERMATOLOGIQUES, OU PHARMACEUTIQUES; COMPOSITIONS AINSI OBTENUES  <b>(57) Abstract</b> <p>A method for using an <math>\alpha</math>-tocopherol derivative, particularly in its dl or d form, or an ester thereof, of general formula (I), wherein <math>R_1</math> represents a hydrogen atom, an alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms, such as in particular a methyl or ethyl radical, or an <math>\alpha</math>-tocopheryl radical; <math>R_2</math> represents a hydrogen atom, an alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms, such as in particular a methyl or ethyl radical, or an oxyethylene chain, having the formula (II), wherein <math>R_3</math> and <math>R_4</math> independently represent a hydrogen atom or a methyl radical, and n represents an integer equal to or greater than 1; or a salt thereof, for preparing a pharmaceutical, dermatological or cosmetic composition designed to prevent or treat allergic manifestations such as skin allergies or bronchial asthma, or phlogistic manifestations, as well as to prevent or treat the harmful effects of free radicals.</p> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">  <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">  <p style="text-align: right;">(II)</p> </div> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne l'utilisation d'un phosphate d'<math>\alpha</math>-tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou l'un de ses esters, de formule générale (I), dans laquelle: <math>R_1</math> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou un radical <math>\alpha</math>-tocophéryle; <math>R_2</math> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier un radical méthyle ou éthyle, ou une chaîne oxyéthylénée, de formule (II), dans laquelle <math>R_3</math> et <math>R_4</math> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n représente un nombre entier supérieur ou égal à 1; ou l'un de ses sels, pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique, destinée à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou encore à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.</p>		

# *UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION*

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

Utilisation d'un phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, ou de l'un de ses dérivés, pour la préparation de compositions cosmétiques, dermatologiques, ou pharmaceutiques ; compositions ainsi obtenues.

05 La présente invention concerne généralement l'utilisation d'un phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, ou de l'un de ses esters, ou d'un sel de ces composés, pour la préparation de compositions pharmaceutiques, cosmétiques ou dermatologiques à activité anti-allergique, anti-inflammatoire ou pour la prévention ou le traitement des effets nocifs des radicaux libres, ainsi que des compositions  
10 pharmaceutiques, cosmétiques ou dermatologiques à activité anti-allergique, anti-inflammatoire ou pour la prévention ou le traitement des effets nocifs des radicaux libres, l'incorporant.

On sait que la vitamine E a comme nom commun notamment l' $\alpha$ -tocophérol (voir Merck Index, 10<sup>ème</sup> édition, Référence 9 832, page 1 437).  
15

L' $\alpha$ -tocophérol se trouve à l'état naturel dans de nombreuses plantes, habituellement avec d'autres composés tels que le  $\beta$ -tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol.

On sait également que l' $\alpha$ -tocophérol se présente sous les deux formes dl et d.  
20

L' $\alpha$ -tocophérol est essentiellement utilisé pour lutter contre les déficiences en vitamine E, ou comme facteur nutritionnel, notamment pour lutter contre la dégénérescence musculaire.

Il est également utilisé comme anti-oxydant, mais à des doses très spécifiques.  
25

On a également décrit des esters d' $\alpha$ -tocophérol, et en particulier le succinate, le nicotinate ou l'acétate (Merck Index, 10<sup>ème</sup> édition, Références 9 832, 9 833, page 1 437). La synthèse de l'acétate d' $\alpha$ -tocophérol est également décrite dans le document US-A-2 723 278, celle d'autres esters est décrite dans le document J. Amer. Chem. Soc. (1943) 65, 918-924.  
30

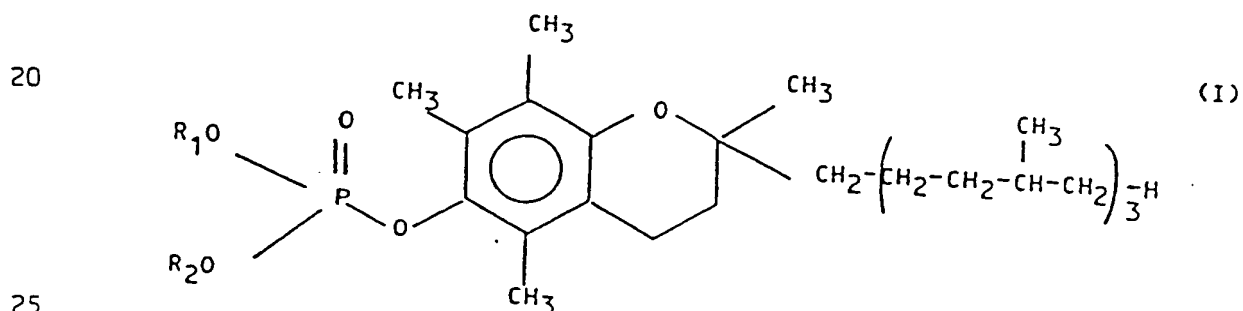
Le phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol est également connu, (voir P. KARRER et al., Helv. Chim. Acta, (1940) 23 1137-8) ainsi que son action sur le métabolisme musculaire (voir J. Biol. Chem. 1942, 146, pages 309-321). Un autre document décrit le rôle biologique d'anti-oxydant sur du tissu cérébral (Biol. anti-  
35

oxydants Trans., 1 st Conf., 1946, pages 61-62). Il a également été décrit une action anticoagulante par une action sur la polymérisation de la fibrine (Can. J. Biochem. and Physiol. 1959, 37, pages 501-505). Une action anti-microbienne in vitro sur B. Subtilis et S. Aureus a également été décrite (Naturwissenschaften 1960, 47, page 17).

Par ailleurs, le document DE-A-3 416 209 décrit l'usage de crèmes à la vitamine E pour traiter et prévenir les processus inflammatoires. Par contre, Berkenkopf et Lutsky ont décrit que l'injection de la vitamine E chez le rat a provoqué une inflammation chronique localisée (Agents Actions 1979, 9, (4), 350-357).

Ainsi, l'action de la vitamine E sur l'inflammation est controversée.

Il a maintenant été découvert, de manière tout à fait surprenante et inattendue, que le phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou l'un de ses esters, de formule générale :



dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou un radical  $\alpha$ -tocophéryle ;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier un radical méthyle ou éthyle, ou une chaîne oxyéthylénée, de formule

$-(O-CH_2-\overset{R_4}{CH})_n-OR_3$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n

représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;

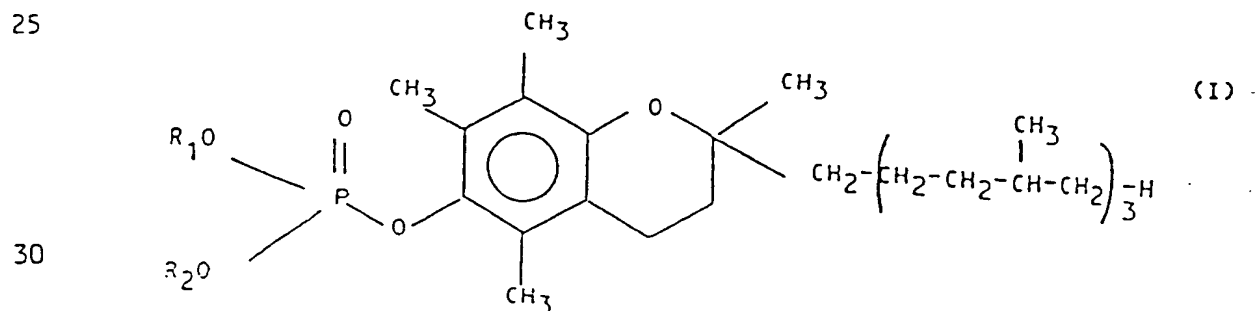
ou l'un de ses sels,

peut être utilisé pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique, destinée à la 05 prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou encore à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.

Ainsi, la présente invention a pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une substance active présentant une bonne activité anti-allergique, notamment pour la prévention ou le traitement de l'allergie cutanée ou de l'asthme bronchique, ou anti-inflammatoire ou encore une activité préventive ou curative des effets nocifs des radicaux libres, en particulier par voie topique ou générale, en constituant ainsi un ingrédient actif précieux pour la préparation de compositions cosmétiques, dermatologiques ou pharmaceutiques.

La présente invention résout ce nouveau problème technique de manière satisfaisante, selon une solution particulièrement simple, utilisable à l'échelle industrielle.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention couvre l'utilisation d'un phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou l'un de ses esters, de formule générale :



dans laquelle :

35 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou un radical  $\alpha$ -tocophéryle ;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier un radical méthyle ou éthyle, ou une chaîne oxyéthylénée, de formule

05  $-(O-CH_2-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH})_n-OR_3$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $n$  représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;  
ou de l'un de ses sels,

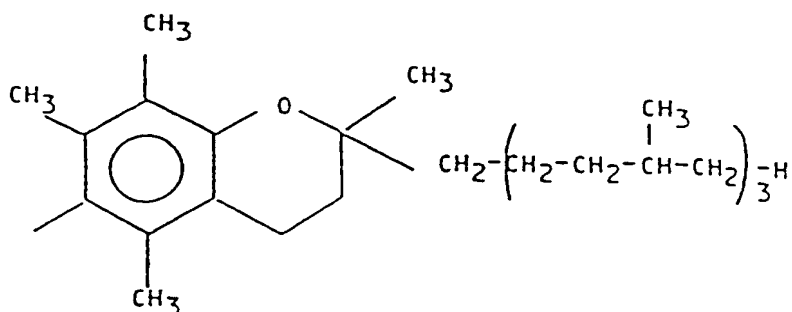
pour la préparation d'une composition pharmaceutique,  
10 dermatologique ou cosmétique, destinée à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.

Ainsi, les produits utilisés conformément à la présente  
15 invention sont des phosphates d' $\alpha$ -tocophérol ou leurs esters, ces produits pouvant se présenter sous forme de sels cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptables, tels que par exemple des sels de métaux alcalins, notamment de sodium (sel monosodique ou disodique), ou alcalino-terreux, notamment de  
20 magnésium, ou encore des sels d'ammonium ou d'amines primaires, secondaires ou tertiaires tels qu'en particulier la diéthylamine, la diéthanolamine, la triéthylamine ou la triéthanolamine.

Dans la formule (I), les radicaux alkyles peuvent être à chaîne droite ou ramifiée.

25 Un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone est par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, de préférence méthyle ou éthyle.

Par radical  $\alpha$ -tocophéryle, on entend désigner le radical :





lorsque  $R_2$  représente une chaîne oxyéthylénée, n sera généralement supérieur ou égal à 1, par exemple compris entre 2 et 50, de préférence entre 2 et 25 et en particulier égal à 2 ou 5.

05        Suivant un autre mode de réalisation avantageux, conforme à l'invention, on utilise un composé de formule I, tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux, tel qu'une solution tampon, notamment au moyen d'une agitation  
10        mécanique suivie d'une homogénéisation, par exemple à l'aide d'ultra-sons ou d'un homogénéiseur sous pression.

De préférence, on règle la taille de ces vésicules à une valeur comprise environ entre  $6 \cdot 10^{-2} \mu\text{m}$  et  $2 \mu\text{m}$ , en modifiant les paramètres de l'homogénéisation tels que l'énergie et la durée.

15        Suivant une variante avantageuse du précédent mode de réalisation, le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

De préférence, l'agent actif précité est une substance  
20        anti-allergique, telle qu'un extrait de Scutellaria, comme par exemple un extrait de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi décrit dans le document FR-A-2 628 317, ou une substance anti-inflammatoire.

25        Selon un mode de réalisation avantageux de l'utilisation conforme à l'invention, la concentration en poids du composé de formule (I) précité, ou de l'un de ses sels, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.

30        Selon un mode de réalisation actuellement préféré, le composé de formule (I) précité est le phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol. Les sels préférés sont les sels monosodiques et le sel disodique.

Les composés utilisés conformément à l'invention sont généralement disponibles dans le commerce et peuvent être notamment  
35        préparés en suivant des processus décrits dans la littérature, par

exemple dans : Chem. Pharm. Bull, (1971), 19, (4), pages 687 à 695 ; Khim.-Pharm. Zh (1983), 17, (7), pages 840 à 844 ; Khim.-Pharm. Zh (1985), 19, (1), pages 75 à 77 ou encore dans les brevets US-2 457 932 ou JP-54-54 978.

05            Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre une composition cosmétique ou dermatologique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, tels que précédemment définis.

10            Selon un mode de réalisation avantageux, la composition cosmétique ou dermatologique comprend à titre d'ingrédient actif au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux tel qu'une solution tampon, 15 notamment au moyen d'une agitation mécanique suivie d'une homogénéisation, par exemple à l'aide d'ultra-sons ou d'un homogénéiseur sous pression.

             De préférence, on règle la taille de ces vésicules à une valeur comprise environ entre  $6.10^{-2} \mu\text{m}$  et  $2 \mu\text{m}$ , en modifiant les 20 paramètres de l'homogénéisation tels que l'énergie et la durée.

             Suivant une variante avantageuse du précédent mode de réalisation, le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

25            De préférence, l'agent actif précité est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de Scutellaria, comme par exemple un extrait de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi décrit dans le document FR-A-2 628 317, ou une substance anti-inflammatoire.

30            Selon un autre mode de réalisation avantageux, lesdites compositions cosmétiques ou dermatologiques sont préparées en vue d'être destinées à la prévention et au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au 35 traitement des effets nocifs des radicaux libres.

La concentration en ingrédients actifs, dans ces compositions cosmétiques ou dermatologiques est telle que décrite précédemment pour l'utilisation.

05 Les compositions selon l'invention peuvent être formulées selon toute forme acceptable pour leur emploi en cosmétologie, dermatologie ou pharmacie. Il peut en particulier s'agir de crème préventive et curative des allergies cutanées, de crème anti-allergique calmante, d'huile calmante anti-allergique, de lotion anti-allergique préventive ou curative, de lotion alcoolique après-rasage pour calmer les irritations de la peau, 10 de crème hypo-allergénique, de solution colloïdale anti-asthmatique, ou encore de solution destinée à combattre les effets toxiques des radicaux super-oxydes qui se forment lors de la mise en oeuvre de techniques de réanimation avec l'oxygène.

15 Les compositions selon l'invention peuvent être également formulées sous forme de compositions de maquillage telles que fond de teint, rouge à lèvres, mascara, poudre teintée.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre un procédé pour diminuer le potentiel allergisant ou irritant d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer à ladite composition une 20 quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'au moins l'un de ses sels tels que précédemment définis.

Selon un mode de réalisation actuellement préféré, le composé de formule (I) précité est le phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol. Les sels préférés sont les sels monosodiques et le sel disodique.

Avantageusement, la concentration en composé de formule (I) ou son sel est telle que décrite précédemment pour l'utilisation.

30 Selon un quatrième aspect, la présente invention concerne encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou dermatologique, destinée en particulier à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au 35 traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'un composé de formule (I) ou

de l'un de ses sels tels que précédemment définis dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

05 Selon un cinquième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques telles que l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'un  
10 composé de formule (I) ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

L'incorporation du composé de formule I ou de l'un de ses sels dans ladite composition cosmétique, dermatologique ou  
15 pharmaceutique peut être effectuée selon différentes manières accessibles à l'homme de l'art, selon le type de formule désirée.

Suivant un mode avantageux de mise en oeuvre desdits procédés de fabrication, lorsque la composition comprend une phase aqueuse, le composé de formule (I) précité est dispersé, de  
20 préférence à l'état de sel tel que déjà défini, préalablement dans de l'eau ou dans ladite phase aqueuse pour former de petites vésicules, et la dispersion ainsi obtenue est ensuite mélangée aux autres constituants éventuels de la composition.

Selon un sixième aspect, la présente invention couvre un  
25 procédé de prévention ou de traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou de prévention ou de traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisé en ce qu'il comprend l'application d'une quantité efficace d'au moins un composé de  
30 formule (I) ou l'un de ses sels tels que précédemment définis, incorporés dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

L'invention sera maintenant illustrée en détail à l'aide de plusieurs exemples de réalisation donnés simplement à titre  
35 d'illustration et qui ne sauraient en aucune façon limiter la

portée de l'invention.

Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids sauf indication contraire.

05 Exemple 1

a) Préparation d'une suspension de phosphate monosodique de dl- $\alpha$ -tocophérol

On pèse 0,8 g de poudre de phosphate disodique de dl- $\alpha$ -tocophérol obtenu suivant la méthode décrite par P. KARRER (Helv. Chim. Acta, (1940) 23, 1137-8).

On verse cette poudre dans 96,2 g d'eau bidistillée, sous agitation que l'on poursuit pendant environ 2 heures.

On effectue ensuite une homogénéisation par ultrasons pendant 10 min à 150 W jusqu'à obtention d'une suspension limpide, donnant lieu à l'obtention de vésicules de type liposome de phosphate de tocophérol disodique.

Dans le cas de volumes plus importants, on peut avantageusement utiliser un homogénéiseur sous pression, par exemple de type Manton-Gaulin<sup>®</sup> à la pression de 500 bars environ.

On abaisse ensuite le pH jusqu'à 7 sous agitation avec ajout d'environ 3 ml d'HCl 0,5 N, puis on ajuste le pH à 6,5 sous agitation avec HCl 0,1 N. A ce pH, le phosphate de tocophérol est alors sous forme de sel monosodique.

On peut déterminer la dimension des vésicules de phosphate monosodique d' $\alpha$ -tocophérol ainsi obtenue par exemple au moyen d'un Autosizer 2C de la société MALVERN. Dans cet exemple, la taille moyenne mesurée est de l'ordre de 100 nm.

On observera également que l'on peut réaliser diverses dilutions en modifiant la quantité de composés ajoutés au départ ou en modifiant le volume de la solution de dispersion, ce qui constitue un procédé aisé de préparation de diverses concentrations en principe actif.

Dans l'exemple décrit, on a obtenu environ 100 g de suspension contenant environ 0,8 % de phosphate monosodique de dl- $\alpha$ -tocophérol sous forme de vésicules de type liposome, de

tailles sensiblement homogènes.

b) Préparation d'une composition gélifiée de phosphate monosodique d' $\alpha$ -tocophérol

05 La suspension homogénéisée obtenue précédemment peut être gélifiée par mélange avec un gel, tel qu'un gel de polymère vinylique, en particulier commercialisé sous la dénomination commerciale Carbopol<sup>®</sup> 940.

10 D'une façon connue en soi, on peut préparer ce gel par exemple en dispersant 1 g de Carbopol<sup>®</sup> 940 dans 99 g d'eau en présence d'un conservateur, puis, après gonflement, en neutralisant à pH 7,5, avec par exemple de la triéthanolamine.

15 Aux 100 g de suspension homogénéisée obtenue précédemment, on ajoute 100 g de ce gel, pour obtenir une composition gélifiée, dont la concentration en phosphate monosodique d' $\alpha$ -tocophérol est d'environ 0,4 %.

Des compositions gélifiées de concentrations variées en phosphate d' $\alpha$ -tocophérol peuvent être obtenues en suivant le procédé indiqué ci-dessus.

20

Exemple 2

Mise en évidence de l'activité anti-allergique et de l'activité anti-radicalaire des compositions conformes à l'invention

25

**A. ACTIVITE ANTI-ALLERGIQUE**

Cette étude a pour but la mise en évidence d'effets anti-allergiques cutanés après sensibilisation au DNFB (2,4-dinitro-1-fluorobenzène).

30

**a) Protocole expérimental**

64 souris femelles BalB/C pesant sensiblement le même poids et ne présentant aucun signe d'allergie détectable, sont réparties en huit lots de huit animaux.

35

Le lot no 1 ne reçoit que du DNFB.

Le lot no 2 ne reçoit que du sérum physiologique et une dose non-irritante de DNFB.

Les lots no 3 à 8 reçoivent un produit à tester après sensibilisation au DNFB, soit respectivement :

05 Lot no 3 : gel de phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol monosodique (TP.Na), selon l'invention.

Lot no 4 : gel de dl- $\alpha$ -tocophérol ( $\alpha$ -toco)

Lot no 5 : gel d'acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol (Ac-toco)

10 Lot no 6 : gel de succinate de d- $\alpha$ -tocophérol polyoxyéthyléné (Vit. E TPGS)

Lot no 7 : excipient gélifié de  $\alpha$ -toco et Ac-toco (T1)

Lot no 8 : excipient gélifié de TP.Na et Vit. E TPGS (T2)

Plus précisément, on opère de la manière suivante :

15 1) Préparation des produits à tester

-----  
La concentration de chaque substance est déterminée de manière à ce que les produits à tester soient équimolaires en tocophérol.

20 a) gel à 0,128 % en phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol monosodique (TP.Na) selon l'invention.

Ce gel est préparé comme indiqué à l'exemple 1.

b) gel à 0,1 % en dl- $\alpha$ -tocophérol ( $\alpha$ -toco)

25 0,1 g d' $\alpha$ -toco sont dissous dans 49,9 g d'éthanol absolu. On agite à température ambiante puis on mélange à 50 g de gel de Carbopol <sup>(R)</sup>940.

c) Gel à 0,109 % en acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol (Ac. toco)

30 0,109 g d'Ac.toco sont dissous dans 49,891 g d'éthanol absolu puis on mélange à 50 g de gel de Carbopol <sup>(R)</sup>940.

35

d) Gel à 0,357 % en Vit. E TPGS (succinate de d- $\alpha$ -tocophérol polyéthylène glycol 1000)

05 0,357 g de Vit. E TPGS sont dissous dans 49,643g d'eau bidistillée. On chauffe à 70°C sous agitation jusqu'à dissolution (environ 15 mn). On laisse revenir à température ambiante (la solution reste limpide). On ajoute ensuite 50 g. de gel de Carbopol <sup>(R)</sup> 940.

e) excipient gélifié de  $\alpha$ -toco et Ac-toco (T1)

10 Cet excipient est un mélange 50/50 d'éthanol absolu et de gel de Carbopol <sup>(R)</sup> 940.

f) excipient gélifié de TP.Na et de Vit. E TPGS (T2)

15 Cet excipient est un mélange 50/50 d'eau bidistillée et de gel de Carbopol <sup>(R)</sup> 940.

## 2) Sensibilisation au DNFB

-----

20 Au jour J-0, les lots 1 et 3 à 8 reçoivent par injection dans une patte, une dose sensibilisante de 55  $\mu$ l d'une solution de DNFB à 1% dans l'éthanol absolu, diluée au demi avec de l'adjuvant de Freund.

Le lot no 2 reçoit dans les mêmes conditions du sérum physiologique.

25

## 3) Application des produits

-----

30 Du jour J-1 au jour J-7, les lots no 3 à 8 reçoivent quotidiennement une application de 100  $\mu$ l de produit à tester déposés sur la face interne de l'oreille droite, puis étalés délicatement sur les deux faces de l'oreille à l'aide d'une seringue.

Au jour J-7, cette application est effectuée 1h30 après l'administration déclenchante de DNFB décrite ci-dessous.

35



4) Administration déclenchante de DNFB  
-----

05           Au jour J-7, les lots 1 à 8 reçoivent sur les deux faces de l'oreille droite une dose déclenchante non-irritante de 100  $\mu$ l d'une solution de DNFB à 0,1 % dans l'éthanol absolu.

5) Evolution de l'effet anti-allergique  
-----

10           24 heures après l'application déclenchante de DNFB, les animaux sont sacrifiés et les oreilles droites sont délicatement prélevées, puis pesées.

## b) Résultats

15

Les résultats obtenus ont été reportés au tableau I ci-après.

20           Ce tableau comporte le poids moyen (M) des oreilles droites pour chaque lot, l'écart-type (e) de M, le pourcentage de protection (P) vis-à-vis de l'action du DNFB.

Le pourcentage de protection P a été calculé par la formule :

25           
$$P = \frac{M_1 - M_p}{M_1 - M_2} \times 100$$

dans laquelle :

$M_1$  représente le poids moyen pour le lot 1 (DNFB)

$M_2$  représente le poids moyen pour le lot 2 (sérum physiologique)

30            $M_p$  représente le poids moyen pour les lots 3 à 8 (produits à tester).

La comparaison des résultats a été évaluée statistiquement par le test de Student :

- ( $S_1$ ) : entre les lots 3 à 8 et le lot 1 (DNFB - témoin positif)

35           - ( $S_2$ ) : entre les lots 3 à 8 et le lot 2 (s. physio - témoin négatif).

TABLEAU I

		:	:	:	:	:	:
		:	M	:	e	:	P %
		:		:		:	S <sub>1</sub>
		:		:		:	S <sub>2</sub>
05	:	-----	:	-----	:	-----	:
	:		:		:		:
	:	Lot 1 (DNFB)	:	161,7	:	12,4	:
	:	Lot 2 (s-physio)	:	133,7	:	9,6	:
	:	Lot 3 (TP.Na)	:	144,0	:	16,4	:
	:		:		:	+ 63,2	:
	:		:		:	s	:
	:		:		:	ns	:
10	:	Lot 4 ( $\Delta$ -toco)	:	173,5	:	18,8	:
	:		:		:	- 42,1	:
	:		:		:	ns	:
	:		:		:	s	:
	:	Lot 5 (Ac-toco)	:	161,8	:	12,5	:
	:		:		:	- 0,3	:
	:		:		:	ns	:
	:		:		:	s	:
	:	Lot 6 (Vit. E TPGS)	:	161,8	:	7,7	:
	:		:		:	- 0,3	:
	:		:		:	ns	:
	:		:		:	s	:
	:	Lot 7 (T1)	:	159,8	:	18,2	:
	:		:		:	+ 6,7	:
	:		:		:	ns	:
	:		:		:	s	:
	:	Lot 8 (T2)	:	152,7	:	19,9	:
	:		:		:	+ 32,1	:
	:		:		:	ns	:
	:		:		:	s	:
15	:	-----	:	-----	:	-----	:

s : significatif

ns : non significatif

On peut observer à partir du tableau I que l'oedème provoqué par l'action du DNFB est significativement diminué par le produit selon l'invention (TP.Na), alors que dans ce modèle, les produits de comparaison, en particulier le dl- $\Delta$ -tocophérol et l'acétate de dl- $\Delta$ -tocophérol n'ont pas d'influence voire même ont augmenté la réaction provoquée par le DNFB.

L'activité anti-allergique des composés selon l'invention est donc particulièrement importante et surprenante compte tenu notamment de l'activité négative du tocophérol.

On donne ci-après divers exemples de compositions topiques, dermo-cosmétiques ou pharmaceutiques, - notamment dermatologiques.

## B. Etude de l'activité anti-radicalaire

Pour cette étude, on procède selon le protocole décrit par : M.S. NOEL-HUDSON, C. de BELILOVSKI, N. PETIT, A. LINDENBAUM, J. WEPIERRE dans TOXIC. in vitro, 1989 3 (2) 103-109.

On effectue des essais sur des cultures de kératinocytes humains. La solution mère du produit à tester selon l'invention est une solution aqueuse à 0,1 % de phosphate disodique de dl- $\alpha$ -tocophérol. Cette solution est utilisée à différentes dilutions dans du milieu de culture MCDB153 (Irvine<sup>®</sup>) supplémenté en éthanolamine, phosphoéthanolamine, cortisone, insuline, calcium (0,1 mM), de manière à obtenir les concentrations suivantes en sel de phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol :  $10^{-3}$  %,  $5 \cdot 10^{-4}$  %,  $10^{-4}$  % et  $5 \cdot 10^{-5}$  %.

La dilution à tester est mise en contact avec les cellules en culture pendant 48 heures, juste après l'ensemencement.

Le milieu de culture est ensuite éliminé et les cellules sont rincées au tampon phosphate. Le système hypoxanthine-xanthine oxydase (HX-XO), générateur de radicaux libres, est alors appliqué pendant 2 heures 30. Après un nouveau rinçage au tampon phosphate, la cytotoxicité est déterminée par la méthode dite au rouge neutre (Borenfreund et Puerner, 1985).

Les valeurs figurant au tableau II représentent la viabilité cellulaire exprimée en pourcentage de cellules vivantes par rapport au nombre total de cellules dans la culture considérée.

30

35

TABLEAU II

	:		:
	:	Concentrations du produit à tester	:
	-----	-----	-----
	:	0 % : $10^{-3}$ % : $5 \cdot 10^{-4}$ % : $10^{-4}$ % : $5 \cdot 10^{-5}$ % :	:
05	-----	-----	-----
	:	Cultures : 100 : 66,40 : 87,92 : 94,28 : 100 :	:
	:	témoin :	:
	-----	-----	-----
	:	Cultures :	:
10	:	traitee : 10,57 : 39,59 : 32,79 : 12,19 : 9,28 :	:
	:	(HX-XO) :	:
	-----	-----	-----

On observe que le pourcentage de viabilité cellulaire est très nettement amélioré dans les cultures ayant été en contact avec le produit selon l'invention, préalablement au traitement par le système HX-XO, par rapport à celle de la culture n'ayant reçu préalablement aucun produit.

Ceci montre de façon très nette, l'activité protectrice préventive du produit selon l'invention vis-à-vis de l'action cytotoxique des radicaux libres, tels que ceux produits par le système hypoxanthine-xanthine oxydase.

25

30

35

Exemples de formules pharmaceutiques ou cosmétiques contenant du  
phosphate de vitamine E

Exemple 3

05                   Crème préventive et curative des allergies cutanées.

Composition :

	A - Cera bellina	5,00 g
	Silicone 200	1,50 g
	Squalane	5,00 g
10	Myglyol 812	5,00 g
	Nylon 12 SP 500	3,00 g
	BHT	0,05 g
	B - eau déminéralisée	49,56 g
15	EDTA	0,10 g
	Propylène glycol	4,00 g
	Carbopol <sup>®</sup> 1342	0,45 g
	Triéthanolamine	0,54 g
20	Dispersion de phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol monosodique à 0,4 %, pH 6,6	25,00 g
	C - Germaben II <sup>®</sup>	0,80 g

25                   Mode opératoire : On chauffe le mélange A sous agitation,  
afin d'obtenir un mélange homogène. Pour préparer le mélange B, on  
disperse le Carbopol<sup>®</sup> 1342 dans la solution aqueuse contenant  
l'EDTA et le propylène glycol dans 49,56 g d'eau distillée, et on  
neutralise avec la triéthanolamine. On ajoute ensuite la  
30 dispersion à 0,4 % (non gélifiée) de phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol  
obtenue selon l'exemple 1.

On porte ensuite le mélange B à 75°C et on le maintient à  
cette température sous agitation pendant que l'on y ajoute le  
mélange A. On laisse refroidir à 45°C, puis on ajoute le Germaben  
35 II<sup>®</sup>, et on laisse refroidir encore, sous agitation, jusqu'à  
température ambiante.

On obtient ainsi une crème.

#### Exemple 4

Crème anti-allergique calmante

05

#### Composition :

A - Lécithine de soja	2,00 g
Cosbiol <sup>®</sup>	8,50 g

10

B - Eau déminéralisée	58,85 g
EDTA	0,10 g
Glycérine	4,00 g
Carbopol <sup>®</sup> 940	0,35 g
Triéthanolamine	0,40 g
Germaben II <sup>®</sup>	0,80 g

15

C - Dispersion de phosphate d' $\alpha$ -tocophérol monosodique à 0,4%, pH 6,6	25,00 g
--	---------

20

Mode opératoire : On chauffe sous agitation le Cosbiol<sup>®</sup> et la lécithine jusqu'à dissolution complète, et on laisse refroidir à température ambiante. Le mélange B est obtenu en dispersant le Carbopol<sup>®</sup> 940 dans le mélange eau+EDTA+glycérine. On neutralise le tout avec la triéthanolamine, puis on ajoute le

25

Germaben II<sup>®</sup>.  
On verse ensuite sous agitation le mélange A sur le mélange B. On homogénéise, puis on ajoute la dispersion obtenue comme à l'exemple 1. On homogénéise encore et on obtient ainsi une crème utilisable matin et soir pour calmer les réactions allergiques cutanées en applications locales.

30

#### Exemple 5

Huile calmante anti-allergique

35

On dissout 0,1 g de poudre de phosphate d' $\alpha$ -tocophérol disodique dans 99,9 g de trioctyle citrate sous agitation magnétique à 70°C pendant 8 h.

La solution huileuse ainsi obtenue peut être utilisée en applications locales, comme la crème de l'exemple 4.

#### Exemple 6

05 Lotion alcoolique après-rasage

##### Composition :

	Phosphate d' $\alpha$ -tocophérol	
	disodique	0,2 g
	Ethanol	40 g
10	Propylène glycol	0,5 g
	Pantothénol	0,1 g
	Excipient aqueux	
	parfumé q.s.p.	100 g

15 Préparation : On dissout séparément le phosphate de tocophérol disodique dans l'alcool absolu d'une part, et les autres constituants dans l'eau d'autre part. On mélange les deux solutions obtenues et on homogénéise le tout au moyen d'ultrasons.

20 Cette lotion permet de calmer les irritations dues au rasage, appelées couramment "feu du rasage".

#### Exemple 7

Lotion anti-allergique préventive ou curative.

25 Composition :

	Dispersion de phosphate	
	d' $\alpha$ -tocophérol monosodique	
	à 4 %	25,00 g
	Ethanol	10,00 g
30	Propylène glycol	5,00 g
	Excipient aqueux q.s.p.	100,00 g

35 La dispersion à 4% de phosphate d' $\alpha$ -tocophérol est préparée comme à l'exemple 1, si ce n'est qu'elle est plus concentrée en phosphate d' $\alpha$ -tocophérol monosodique.

Les constituants de la formule ci-dessus sont mélangés entre eux et homogénéisés au moyen d'ultrasons.

Exemple 8

05

Solution colloïdale anti-asthmatique

Composition

10

Dispersion à 4 % de phosphate  
d' $\alpha$ -tocophérol monosodique 12,50 g  
Excipient aqueux tamponné +  
conservateur q.s.p. 100,00 g

La dispersion de phosphate de tocophérol monosodique est préparée comme à l'exemple 1. On obtient après homogénéisation aux ultrasons une solution colloïdale que l'on incorpore ensuite à l'excipient tamponné.

15

Cette solution peut être utilisée en pulvérisation dans les voies respiratoires supérieures, notamment pour calmer les toux asthmatiformes.

Exemple 9

20

Solution colloïdale pour les techniques de réanimation.

Composition

25

Dispersion à 4 % de phosphate  
d' $\alpha$ -tocophérol monosodique 7,50 g  
Excipient aqueux tamponné +  
conservateur q.s.p. 100,00 g

Cette composition est préparée comme à l'exemple précédent.

30

Elle peut être utilisée pour combattre les effets toxiques des radicaux superoxydes qui se forment lors de la mise en oeuvre de techniques de réanimation avec l'oxygène. Elle est alors administrée en instillation intratrachéale, en même temps que l'administration du mélange gazeux.



Exemple 10

Fond de teint anti-allergique.

Composition :

	Phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol	
05	disodique	0,5 g
	émulsion pour fond de teint	99,5 g

On prépare cette composition en incorporant à la phase aqueuse de l'émulsion, le phosphate de tocophérol disodique préalablement dispersé dans l'eau. On procède ensuite de manière classique pour réaliser l'émulsion.

Ce fond de teint minimise les risques de manifestations allergiques dus à une matière première ou à une substance allergène venant au contact de la peau.

15

20

25

30

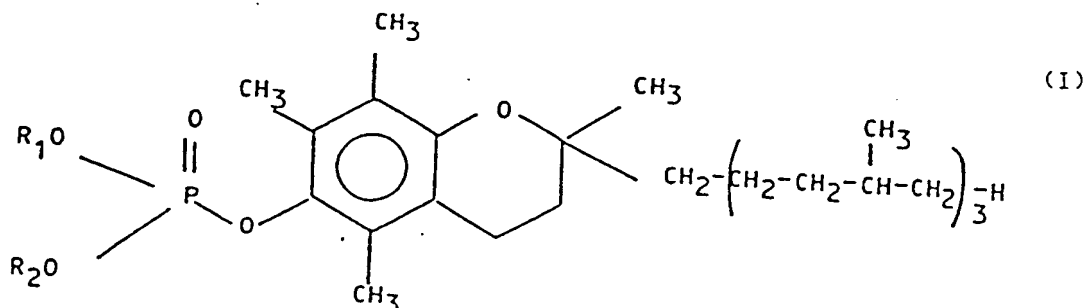
35

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou l'un de ses esters, de formule générale :

05

10



dans laquelle :

15

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou un radical  $\alpha$ -tocophéryle ;

20

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier un radical méthyle ou éthyle, ou une chaîne oxyéthylénée, de formule

$-(O-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH_2}-CH)_n-OR_3$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $n$  représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;

25

ou l'un de ses sels,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique, destinée à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou encore à la

30

2. Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I), tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par

35

dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux tel qu'une solution tampon.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que la taille des vésicules est comprise environ entre  $6.10^{-3}\mu\text{m}$  et  $2\mu\text{m}$ .

05 4. Utilisation selon l'une des revendications 2 ou 3 caractérisée en ce que le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

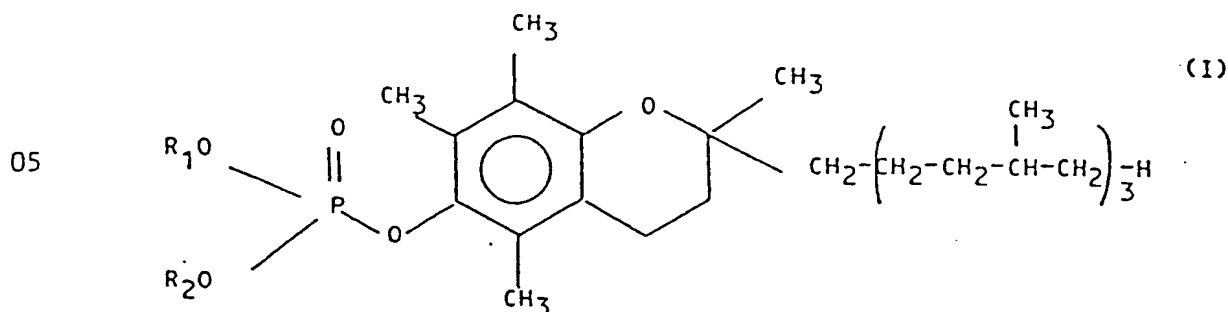
10 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent biologiquement actif est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de Scutellaria comme par exemple un extrait de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi, ou une substance anti-inflammatoire.

15 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la concentration en poids du composé de formule (I) précitée, ou de l'un de ses sels, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 % et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.

20 7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé de formule (I) précité est le phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol.

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) précitée est un sel monosodique ou le sel disodique.

25 9. Composition cosmétique ou dermatologique, destinée notamment à la prévention et au traitement des manifestations allergiques telles l'allergie cutanée, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un  
30 phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou l'un de ses esters, de formule générale :



dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou un radical  $\alpha$ -tocophéryle ;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier un radical méthyle ou éthyle, ou une chaîne oxyéthylénée, de formule

20  $-(O-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH_2}-CH)_n-OR_3$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $n$  représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;  
ou l'un de ses sels.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé de formule (I) tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux tel qu'une solution tampon.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que la taille des vésicules est comprise environ entre  $6.10^{-2} \mu m$  et  $2 \mu m$ .

12. Composition selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisée en ce que le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en

partie après dispersion dans les vésicules précitées.

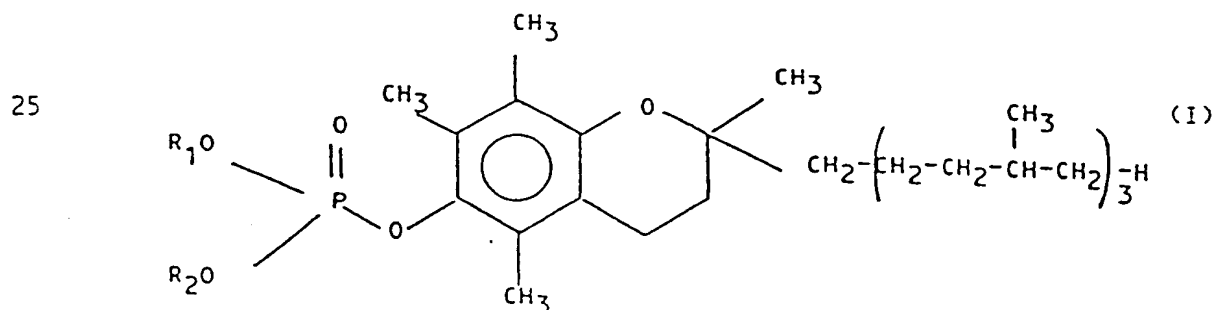
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'agent biologiquement actif est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de *Scutellaria* comme par exemple un extrait de racine de *Scutellaria Baicalensis Georgi*, ou une substance anti-inflammatoire.

05 14. Composition cosmétique ou dermatologique selon l'une des revendications 9 à 13, caractérisée en ce que la concentration en poids du composé de formule (I) précitée, ou de l'un de ses sels, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 % et 0,5 %, par rapport au  
10 poids total de la composition.

15. Composition cosmétique ou dermatologique selon l'une des revendications 9 à 14, caractérisée en ce que le composé de formule (I) précité est le phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol.

16. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) précitée est un sel monosodique ou le sel disodique.

17. Procédé pour diminuer le potentiel allergisant ou irritant d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique, caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer à ladite composition une quantité efficace d'au moins un phosphate d' $\alpha$ -tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou l'un de ses esters, de formule générale :



30 dans laquelle :

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou un radical  $\alpha$ -tocophéryle ;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier un radical méthyle ou éthyle, ou une chaîne oxyéthylénée, de formule

$-(O-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH_2}-CH)_n-OR_3$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $n$  représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;  
ou l'un de ses sels.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le composé de formule (I) précité est le phosphate de dl- $\alpha$ -tocophérol.

19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé en ce que le sel du composé de formule (I) précitée est un sel monosodique ou le sel disodique.

20. Procédé selon l'une des revendications 17 à 19, caractérisé en ce que la concentration en poids du composé de formule (I) précitée, ou de l'un de ses sels, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 % et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 91/00055

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 31/665, A 61 K 31/355, A 61 K 9/127		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> *		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
Y	Patent Abstracts of Japan, Vol. 11, No. 371 (C-462) (2813), 3 December 1987 & JP, A, 62145019 (SENJIYU SEIYAKU K.K.) 29 June 1987 see abstract  --	1-20
Y	EP, A, 0288969 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 2 November 1988 see page 3, lines 5-26; claims  --	1-20
Y	WO, A, 87/02219 (THE LIFOSOME CO.) 23 April 1987 see page 1, line 12 - page 2 line 9; page 5, line 1 - page 7, line 8; abstract  --  ./.	1-20
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
6 May 1991 (06.05.91)		6 June 1991 (06.06.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Classification of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	WO, A, 89/03689 (THE LIPOSOME CO.) 5 May 1989 see abstract; claims --	1-20
Y	EP, A, 0332478 (L V M H RECHERCHE) 13 September 1989 see the whole document (cited in the application) --	1-20
Y	EP, A, 0226753 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 1 July 1987 see the whole document -----	1-20



ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9100055

SA 44528

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/05/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0288969	02-11-88	JP-A- 63270626	08-11-88
		US-A- 4888329	19-12-89
WO-A- 8702219	23-04-87	US-A- 4861580	29-08-89
		AU-A- 6543786	05-05-87
		EP-A- 0243446	04-11-87
		JP-T- 63501569	16-06-88
WO-A- 8903689	05-05-89	EP-A- 0382779	22-08-90
EP-A- 0332478	13-09-89	FR-A- 2628317	15-09-89
		WO-A- 8908447	21-09-89
EP-A- 0226753	01-07-87	JP-B- 1027079	26-05-89
		JP-C- 1545817	28-02-90
		JP-A- 62265299	18-11-87
		US-A- 4742163	03-05-88

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 91/00055

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB <sup>5</sup> : A 61 K 31/665, A 61 K 31/355, A 61 K 9/127		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>5</sup>	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
Y	Patent Abstracts of Japan, vol. 11, no. 371 (C-462)(2813), 3 décembre 1987, & JP, A, 62145019 (SENJIYU SEIYAKU K.K.) 29 juin 1987 voir résumé	1-20
	--	
Y	EP, A, 0288969 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 2 novembre 1988 voir page 3, lignes 5-26; revendications	1-20
	--	
Y	WO, A, 87/02219 (THE LIFOSOME CO.) 23 avril 1987 voir page 1, ligne 12 - page 2, ligne 9; page 5, ligne 1 - page 7, ligne 8; résumé	1-20
	--	./.
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
6 mai 1991	06.05.91	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Natalie Weinberg	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	WO, A, 89/03689 (THE LIPOSOME CO.) 5 mai 1989 voir résumé; revendications --	1-20
Y	EP, A, 0332478 (L V M H RECHERCHE) 13 septembre 1989 voir le document en entier (cité dans la demande) --	1-20
Y	EP, A, 0226753 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 1er juillet 1987 voir le document en entier  -----	1-20

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9100055  
SA 44528

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/05/91  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0288969	02-11-88	JP-A- 63270626 US-A- 4888329	08-11-88 19-12-89
WO-A- 8702219	23-04-87	US-A- 4861580 AU-A- 6543786 EP-A- 0243446 JP-T- 63501569	29-08-89 05-05-87 04-11-87 16-06-88
WO-A- 8903689	05-05-89	EP-A- 0382779	22-08-90
EP-A- 0332478	13-09-89	FR-A- 2628317 WO-A- 8908447	15-09-89 21-09-89
EP-A- 0226753	01-07-87	JP-B- 1027079 JP-C- 1545817 JP-A- 62265299 US-A- 4742163	26-05-89 28-02-90 18-11-87 03-05-88